Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Vestend
Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

Bakterielle Sensibilisierung
und
spezifische Serumantitryptasewirkung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Arthur Günther
aus Chemnitz

1966

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

Bakterielle Sensibilisierung
und
spezifische Serumantitryptasewirkung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Arthur Günther
aus Chemnitz

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm Masshoff

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hermann Michel

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. 9. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

1. Pathogenetische Erörterungen über die bakterielle Sensibilisierung
2. Sensibilisierende Bakterienbestandteile
3. Bedeutung der Infektion der Atemwege für die bakterielle Sensibilisierung (allergologische Literatur)
4. Erhöhte Infektionsbereitschaft durch verschiedene Faktoren
5. Grippe - Komplikationen
6. Häufigste Erreger im Sputum Asthmakranker
7. Wirksamkeit bakterieller Proteasen und Antitrypsine
8. Forschungen über bakterielle Proteasen und Antitrypsine
9. Schlußfolgerungen der theoretischen Erörterungen
10. Auswahl des Krankengutes
    a. Sputumuntersuchungen
    b. Inhalationsbehandlung und Ergebnisse
11. Kämmerers Antitrypsinmethode
    a. Prinzip
    b. Methodik
    c. Berechnung
12. Kasuistik
    a. Kontrollversuche
    b. Hauptversuche
13. Diskussion
14. Zusammenfassung
15. Literatur

Die klinische Erfahrungstatsache einer vermehrten Häufung von Asthma-Erkrankungen nach bakteriellen Infektionen des Respirationstraktes bildet die Grundlage dieser Arbeit.

1. Pathogenetische Erörterungen über die bakterielle Sensibilisierung

Wenn unter einer bakteriellen Infektion das Eindringen von Bakterien durch Haut oder Schleimhäute mit anschließender Vermehrung und Verbreitung im Körper verstanden wird, so dürfte damit das Eindringen von antigen wirkenden Mikroorganismen oder deren gelöster Antigene verbunden sein. Die parenterale Anwesenheit artfremden Eiweißes und anderer Substanzen des Mikroorganismus kann unter geeigneten Bedingungen zu einer Sensibilisierung führen und die neue Zufuhr allergener Substanzen Überempfindlichkeitsreaktionen veranlassen. Der lokale Infekt bewirkt neben einer allgemeinen auch eine örtliche Sensibilisierung, und die Wiederholung des örtlichen Infektes führt zur örtlichen hyperergischen Reaktion, d.h., zum typischen allergischen Anfall mit seinen Krankheitssymptomen am jeweils befallenen Organ (Letterer, 37).

Für die Wirkung der Bakterien bei allergischen Erkrankungen, besonders der oberen Luftwege, können chronische Entzündungen den Weg ebnen und auch die Ansprechbarkeit des Organismus für nicht bakterielle Allergene erhöhen. Ferner können im Organismus bereits vorhandene Bakterien Entzündungen in Gang bringen und über solch einen locus minoris resistentiae ihre Antigenwirkung entfalten und sensibilisieren.

Die Sensibilisierungsperiode umfaßt die Zeit bis zum Auftreten klinischer Erscheinungen mit dem Nachweis von Antikörpern. Diese Latenz hängt von der Anzahl der sensibilisierenden Einwirkungen im Sinne einer Addition ab. Sie wird mit wiederholten Antigenkontakten schneller erreicht als mit einzelnen Einwirkungen. In dieser Phase antwortet der sensibilisierte Organismus bei erneutem Antigenkontakt mit allergischen Reaktionen.

In der klinischen Auswirkung dürfte ein wichtiger Unterschied zwischen lebenden und unbelebten allergenen Substanzen bestehen. Die mit lebender Substanz verbundenen Allergene sind bei Infektion und Invasion für längere Zeit wirksam und bewirken eine dauerhaftere Sensibilisierung als unbelebte Allergene, bei denen nur eine häufigere Wiederholung der Einwirkung eine ähnlich starke Sensibilisierung hervorbringt (Schmidt, 52).

Es gibt wohl kaum eine Substanz, die parenteral nicht irgendwelche Zellreaktionen auslösen kann, indem diese den Fremdstoff assimilieren, neutralisieren oder abbauen. Wesentlich bleibt als Grundbedingung des allergischen Geschehens die vorangegangene Sensibilisierung des Organismus und der folgende wiederholte Einstrom des Allergens in die Blutbahn in nur kleinen Mengen. Hierin liegt wohl die Berechtigung, von Endoallergie zu sprechen.

Der Nachweis der Sensibilisierung beim bakteriellen Asthma durch Haut-Testungen stößt in vielen Fällen auf Schwierigkeiten, da nicht immer deutliche Hautreaktionen mit Vaccinen erhalten werden können (Rackemann, 47; Schuppli, 53; Siegal u. Mitarb., 54). Das hat wohl auch zu der etwas verwirrenden Einteilung in "reactor" (Allergen nachweisbar) und "non reactor" (Allergen nicht nachweisbar) der angelsächsischen Literatur bzw. "extrinsic" und "intrinsic" Rackemanns (46) Anlaß gegeben.

2. Sensibilisierende Bakterienbestandteile

Bei der Frage nach den sensibilisierenden Komponenten der Bakterien ergibt sich, daß das Bakterium einen Komplex verschiedenster, eventuell sensibilisierender Substanzen darstellt. Sie bestehen aus Eiweißen, Polypeptiden, Polysacchariden und Lipoiden, die in lockeren oder festeren chemischen Bindungen volle Antigen- und Hapteneigenschaften besitzen. Antigen wirkende Kohlehydrate kommen ebenfalls in Bakterien vor. Sie sind typenspezifische Oberflächenantigene. Ein großer Teil der Bakterienpolysaccharide ist ein typisches Hapten. Lipoide gelten als inkomplette Antigene, die nur mit Eiweiß zum Vollantigen werden. In natürlicher Lokali-

sation sind sie an das Zelleiweiß gebunden (Rajka, 49). In jedem Bakterium sind zahlreiche Partialantigene zu finden. Außer den für den betreffenden Mikroorganismus charakteristischen art- oder typenspezifischen Hauptantigenen kommen auch Nebenantigene vor, die mit anderen Teilantigenen oder nahe verwandten Mikroben identisch sind und auf diese Weise serologische Kreuzreaktionen zwischen Bakterien verschiedenen Typs oder verschiedener Art zustandebringen.

Nach Schmidt (52) besteht der Bakterienkörper aus einem Zytoplasma, das von einer Membran mit oder ohne Geißel umgeben ist. Dazu kommt die Bildung von Endo- oder Exotoxinen. Im allgemeinen sind Endotoxine mit den 0-Antigenen der Bakterien identisch und sind Lipoid-, Polysaccharid-, Peptid- oder Proteinkomplexe.

Die speziell antigen wirkenden Substanzen sind bei den Pneumococcen die Kapselpolysaccharide, die beim Menschen eine produktive Antigenfunktion ausüben. Die typenspezifischen Polysaccharide binden sich in sämtlichen Pneumococcen an das gemeinsame typenspezifische Eiweiß. Auch bei Streptococcen wurden Polysaccharide mit verschiedener Zusammensetzung vorgefunden. Und das aus pathogenen und apathogenen Staphylococcen gewonnene komplexe Eiweiß ist ein artspezifisches Antigen, das allen Staphylococcentypen gemeinsam ist.

3. Bedeutung der Infektion der Atemwege für die bakterielle Sensibilisierung (allergologische Literatur).

Nach Hajós (18, 19) liegt bei den meisten asthmatischen Erkrankungen eine bakterielle Sensibilisierung zugrunde. Nach seinen Erfahrungen können infektiöse, katarrhalische Erkrankungen der Luftwege in enge ätiologische Verbindung mit den ersten Anfällen Asthmakranker gebracht werden. Das beweist auch der oft kurze Zeitraum zwischen dem Ablauf einer Infektionskrankheit und dem Auftreten des ersten Anfalls. Vor allem spricht der Ablauf des Asthma im Winter mit Fieber, eitrigem Sputum und Leukozytose für eine infektiöse Genese (Baldwin, 1).

Auch Herxheimer (21) beschreibt den ersten Asthma-Anfall nach fieberhaften Infektionen der oberen Luftwege und gibt zu bedenken, daß fieberhafte Erkrankungen der oberen Luftwege sehr häufig, Asthma-Anfälle als unmittelbare Folge aber verhältnismäßig selten seien. Bei den Kranken, bei denen diese Kombination vorkomme, stellten sich bald allergische Reaktionen als vorhanden heraus. So erhebe sich die Frage, ob unspezifische akute Schleimhautentzündungen den Weg für eine Allergie (Staub, Pollen) bahne, ohne daß es dabei zu einer spezifisch bakteriellen Allergie zu kommen brauche. Die Tatsache, daß jeder Kranke mit chronischem Asthma auch an einer chronischen Bronchitis leide und daher auf seiner Bronchialschleimhaut pathogene Keime beherberge, berechtige noch nicht zu der Annahme, daß diese Keime die Ursache des Asthma seien.In dieser Meinung wird Herxheimer von Orie und Israels (43) unterstützt, die ebenfalls eine bakterielle Bronchitis als ursächliches Moment beim Asthma bronchiale in Frage stellen.

Demgegenüber steht die Beobachtung vieler Autoren, die bei Patienten mit Asthma bronchiale Erkältungskrankheiten in der Anamnese sowie eine ganze Reihe von Bakterien im Sputum fanden und eine ätiologische Verbindung zur Erkrankung annehmen.

Hajós (18) berichtet aus der Anamnese von 1301 Patienten, daß Erkältungskrankheiten bei 502 Patienten = 39 % und andere infektiöse Krankheiten der Luftwege oder anderer Organe bei 221 Patienten = 17%, also bei insgesamt 56%, dem ersten Asthma-Anfall vorausgegangen sind. Kämmerer (31) hebt die Bedeutung von Bakterien für die Asthmagenese hervor, nachdem sein Krankengut 56% der Asthmafälle nach unmittelbar vorausgegangenen Infektionen und 59% nach früheren Pneumonien ergab. Fagerberg (12) gibt in einer Literatur-Übersicht 30-100% der Infektionen als Ursache des Bronchialasthma an und findet durch eigene Untersuchungen diese Zahlenangabe bestätigt. Guerrant (17) berichtet von 200 Asthma-Patienten, bei denen in 58% das allergische Geschehen an erster Stelle stand und in 45% Infekte als Ursache gefunden wurden. Williams u. Mitarb. (59) fanden bei 487 Patienten in 88% einen

infektiösen asthmaauslösenden Faktor, wobei sie besonders auf die Koppelung von infektiösen, psychischen und allergischen Faktoren hinweisen. Auch Rackemann u. Mitarb. (48) berichten, daß die Infektion ein wichtiger Faktor sei, da die Mehrzahl der Erkrankungen mit Erkältungen, Bronchitis oder Pneumonie begannen. Beobachtungen von Hlaváček (24) ergaben, daß virusbedingte Erkrankungen und besonders Grippe zur Entstehung allergischer Symptome führen. Frankland (14) zählt Influenza-Viren, Common Cold-Viren, atypische Pneumonie-Viren und Adeno-Viren auf, die akute infektiöse Schübe des Bronchialasthma verursachen. In einer tabellarischen Übersicht gibt v. Knorre (34) die Krankheit an, die als Ursache des Asthma anamnestisch erfragt wurden. Von 315 Personen erkrankten ursächlich

an Pneumonie	64
an Keuchhusten	19
an Bronchialkatarrh	219
an Rippenfellentzündung	13.

Bei Kindern beobachtet man oft ein Asthma bronchiale nach Keuchhusten, Tracheobronchitiden oder grippalen Infekten. Brandner (4) berichtet von 207 Kindern, bei denen das Asthma 98 mal = 22,8 % nach einer Bronchitis auftrat, 49 mal = 11,4% nach Keuchhusten, 45 mal = 10,5% nach Pneumonien, 8 mal = 1,8% nach Scharlach und 7 mal = 1,6% nach Masern. Ferner wurden bei 530 Asthma-Kindern in 252 Fällen = 47,6% der Häufigkeit nach chronische Tonsillitiden, Wucherungen im Nasen-Rachen-Raum mit Einengung und chronischer Rhinitis, Nebenhöhlenaffektionen und Zahnherde gefunden. Auch Grossman u. Mitarb. (15) weisen auf die Entstehung des Asthma durch akute Bronchitis, Bronchopneumonien und Pneumonien in der Kindheit hin. Sehr oft treten auch chronische Sinusitis und chronische Bronchitis miteinander auf. Nach ihren Beobachtungen beherrscht die Infektion das ursächliche Bild. Chobot (6) berichtet von Erkrankungen der Tonsillen, infizierten adenoiden Wucherungen, Nasennebenhöhleninfektionen sowie von Masern, Keuchhusten und Pneumonien als dispositionelle Faktoren zur Asthma-Entstehung. Von 400 asthmatischen Kindern wiesen nach seinen Untersuchungen 30% eine chronische Fokalinfektion auf. Eine beachtenswerte Zusammenfassung dieser Probleme gibt Williams (58).

4. Erhöhte Infektionsbereitschaft durch verschiedene Faktoren

Infektionen der Atemwege hinterlassen keine Infektions-Immunität. Nach spezifischen Desensibilisierungen von Asthmatikern kann eine erhöhte Empfindlichkeit der Atmungsorgane gegenüber verschiedenen Infektionen bestehen. Eine Erhöhung der Infektionsbereitschaft läßt sich dann nachweisen. Es wurde daher angenommen, daß die Infektion den Zustand der Bronchialschleimhaut derart ändert, daß eine Entwicklung des Asthma gefördert wird (Herxheimer u. Mitarb., 22). Auch die Einwirkung von Kälte, Feuchtigkeit sowie Schwäche und Müdigkeit eines Organismus sind mit einer Verminderung der Widerstandskraft gegen banale Infektionen verbunden, wodurch allergische Zustände beeinflußt werden (Rackeman 47; Dintenfass, 8). Hajos (20) konnte nachweisen, daß die Sensibilisierung nach der Influenza-Pandemie 1957/58 angestiegen ist. Es scheint also, daß durch früh erworbene Infektionen die Grundlage zu vielen asthmatischen Zuständen späterer Jahre gelegt wird, was aber nicht ausschließt, daß auch Infektionen zu späterer Zeit Asthma zur Folge haben können.

5. Grippe-Komplikationen

Aus diesem Problemkreis ergibt sich auch die Frage nach den Komplikationen, die im Anschluß an Grippe-Epidemien auftreten oder noch zu erwarten sind. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Brandscheid (5) ist das Grippevirus durch die Schädigung des respiratorischen Epithels ein Wegbereiter für die Ansiedelung von Bakterien. In der schnellen Zerstörung des respiratorischen Epithels ist die Gefährlichkeit der Grippe begründet. Vor allem führt sie zu einer Häufung von bronchopulmonalen Komplikationen, besonders Pneumonien und anderen Sekundärinfektionen, wobei der Staphylococcus aureus der wichtigste Erreger der Superinfektion ist. Die in ihrer Durchlässigkeit geschädigten Gewebe begünstigen dann die Resorption und Weiterleitung der eingeatmeten oder an Ort und Stelle entstandenen Allergene (Hofer, 25; Moeschlin, 40; Leopold, 36). Nach den Untersuchungen von Diefenbach

u. Mitarb., (7) ergab sich, daß die Komplikationen nach der Virusgrippe 1957 von Seiten des Herzens, der Lunge und der Nasennebenhöhlen gegenüber früheren Grippekranken erheblich zahlreicher geworden sind. Moeschlin (40) berichtet von bösartigen Krankheitsverläufen durch hämorrhagische oder fibrinöse Laryngo-Tracheo-Bronchitiden, multiple nekrotisierende hämorrhagische Bronchopneumonien und Lobärpneumonien. Patienten mit Asthma bronchiale und anderen Lungenerkrankungen erwiesen sich dabei als besonders gefährdet. 1957 konnte Dohnicht (9) 158 Patienten zur Zeit der Grippe-Epidemie beobachten, von denen 116 Komplikationen aufwiesen, davon 81 Bronchopneumonien und Pleuritiden sowie 20 Bronchitiden. Bendkowsky (3) fand, daß Patienten, die zu allergischen Krankheiten neigen, einen schwereren Verlauf der Grippe 1957 zeigten und häufiger an Bronchitiden, Asthma und Pneumonien erkrankten. Nachwirkungen, wie chronischer Husten und Bronchialasthma, wurden bei allergischen Patienten häufiger beobachtet als bei anderen. In Mitteilungen van Uffords u. Mitarb. (56) über die asiatische Grippe fanden sich im wesentlichen dieselben Ergebnisse.

6. Häufigste Erreger im Sputum Asthmakranker

Aus der Literatur ergeben sich Hinweise auf die bei Sputumuntersuchungen am häufigsten gefundenen Erreger. Hlavácek (24) nennt Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus, Pneumococcen, Streptococcen, Micrococcus catarrhalis sowie nicht pathogene Mikroben. Hajós (19) zählt als Erreger Pneumococcen, Streptococcen, Mikrococcus catarrhalis, Influenza- und Pertussis-Bakterien auf. von Oldershausen u. Mitarb. (42) fanden im Sputum von 164 Patienten bei 50% Pneumococcen, bei 16% hämolysierende, z.T. resistente Staphylococcen, bei 13% Haemophilus influenzae, bei 10% Enterococcen und bei 9% Escherischia coli. Ioannidis u. Mitarb. (27) wiesen bei 80 Patienten 15 mal Haemophilus influenzae, 24mal Pneumococcen und 19 mal Staphylococcus aureus nach. Hofer (25) und Leopold (36) nennen den Staphylococcus aureus als den wichtigsten Erreger der Sekundärinfektionen nach Virusgrippe. Kämmerer (31) fand bei vielen Asthmakranken, die anamnestisch akute Infektionen der oberen Luftwege oder Pneumonien vor Beginn der Anfälle aufwiesen, vor allem vergrünende Streptococcen.

Nach Prigals (45) Beobachtungen stehen hämolytische Staphylococcen und Haemophilus pertussis im Vordergrund. In einer Veröffentlichung von Chobot (6) werden hauptsächlich hämolytische Streptococcen, Pneumococcen und hämolytische Staphylococcen genannt.

Diese Angaben waren ausschlaggebend für die später angegebene Auswahl von Bakterienstämmen.

Aus einer Arbeit von Bartmann u. Mitarb. (2) geht hervor, daß überwiegend Haemophilus influenzae und Pneumococcen im Sputum bzw. Bronchialsekret Asthmakranker gefunden wird. Bartmann bestreitet das Vorkommen einer Mischflora von Streptococcen, Staphylococcen, Pneumococcen und Neisseria catarrhalis, indem er auf die Untersuchungen vieler Autoren verweist. Dabei darf nicht übersehen werden, daß Bartmanns besonderes Interesse dem Bronchialsekret gilt und nicht dem Sputum. Das Sputum ist immer eine Mischung aus Bronchialsekret und Absonderungen des Nasen-Rachen-Raumes sowie der Mundhöhle. In dieser Arbeit wird die Ansicht vertreten, daß gerade die gesamte Flora des Respirationssystems, sowohl pathogene als auch nicht pathogene Keime, für Sensibilisierungsvorgänge infrage kommen, so daß Bartmanns Angaben bei dieser Fragestellung nur mit Einschränkungen verwertbar sind.

7. Wirksamkeit bakterieller Proteasen und Antitrypsine

Kämmerer u. Mitarb. (33) sind der Auffassung, daß durch die ständige bakterielle Besiedelung von Infektionsherden, nicht nur der Bronchien, sondern auch der Tonsillenkrypten, der Nasennebenhöhlen, der Zähne usw. Sensibilisierungen durch Bakterienleibessubstanzen und dann allergische Vorgänge durch rhythmische oder unregelmäßige Einschwemmung dieser ausgelöst werden. Die angeführten Infektionsherde legen nahe, daß in der Regel nicht nur ein Erreger gefunden wird, sondern eine ganze Reihe nicht nur pathogener, sondern auch saprophytisch lebender Mikroorganismen. Auch Letterer (37) verweist auf obligat pathogene Keime und Saprophy-

ten, mit deren Resorption Sensibilisierungsvorgänge und Antikörperbildung verbunden sind.

Siegal u. Mitarb. (54) geben an, daß Diplococcus pneumoniae, hämolytische Streptococcen, Haemophilus influenzae und parainfluenzae sowie Klebsiella pneumoniae sicher pathogen sind, selbst wenn sie in geringer Zahl aus dem Sekret der Nase oder der Nebenhöhlen gewonnen werden. Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans und nichthämolytische Streptococcen, Bakterium proteus und Pseudomonas aeruginosa sind fakultativ pathogen, können aber obligat pathogen werden, wenn sie in großer Anzahl gefunden werden. Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus B und Neisseria pharyngis sind gewöhnlich nicht pathogen.

Es handelt sich wohl mehr als allenthalben angenommen wird um differente Bestandteile von Leibessubstanzen verschiedener Mikrobenarten, die humoral zirkulieren und Sensibilisierungen, vor allem gegen bakterielle Tryptasen, auslösen. Besonders Streptococcen und Staphylococcen veranlassen chronische Herdbildungen (Schmidt, 52), von denen Streuungen ausgehen. Wenn bakterielle Antigene aus Streuherden mit bereits vorher gebildeten Antikörpern in Reaktion treten, kommt es zum Ablauf echter Antigen - Antikörper - Reaktionen.

Nach Hollmann (26) kann eine chronische Tonsillitis oder Sinusitis als Focus auf canaliculärem Wege innerhalb des Respirationstraktes eine Infektion mit lokalen allergischen Reaktionen erzeugen. Bei konstitutionell idiosynkrasischen Allergosen kann ein infektiös-allergischer Herd das allergische Geschehen auslösen und die Sensibilisierung steigern, während beim infektiös-allergischen Asthma und bei der asthmatischen Bronchitis der lymphogen-hämatogen wirkende infektiöse Focus und die canaliculäre Infektion eine wesentliche Bedeutung als Gestaltungsfaktor haben. Donald (10) ist der Ansicht, daß bei einer ganzen Anzahl von Asthmafällen Mißbildungen und Infektionen der Nase oder der Nebenhöhlen wesentlich an der Ursache des Asthma beteiligt sind oder sogar als einzige Ursache infrage kommen. Rackemann (46) nennt in diesem Zusammenhang noch Infektionen der Gallenblase und der Prostata. Grumbach u. Mitarb. (16) weisen auf die Schwierigkeit hin, daß mögliche Streuungen aus Infektionsherden nicht direkt bewiesen werden können und raten an, einen Zusam-

menhang zwischen der Existenz einer Herdinfektion mit latenten, gelegentlich auch manifest werdenden peripheren Läsionen am besten durch eine erfolgreiche Entfernung eines solchen Herdes zu beweisen.

8. Forschungen über bakterielle Proteasen und Antitrypsine

Die Forschungen über die bakteriellen Proteasen und Antitrypsine reichen über ein halbes Jahrhundert zurück.

von Dungern (11) war im Jahre 1898 einer der ersten, der sich mit diesen Problemen auseinandersetzte. Er hatte bei seinen Versuchen gefunden, daß sich Antitrypsine gegen die eiweißspaltenden Fermente der infrage kommenden Bakterienarten während einer Infektion im Blutserum des Patienten nachweisen ließen. Aber er fand auch, daß eine Hemmungswirkung gegen Bakterienfermente im Normalserum vorliegt.

1908 und 1909 arbeitete Meyer (38, 39) weiter an der Erforschung der Antifermente, sowohl gegen Pancreastrypsin als auch gegen Bakterienfermente. Meyer betrachtete diese als Antiproteasen zusammengefaßten Antifermente als Antikörper im sorologischen Sinne. Da er eine Steigerung der Antikörper auf immunisatorischem Wege fand, sah er darin den Beweis für die Antikörpernatur der Antifermente. Und zwar vermutete er als Ursache einer Steigerung der antiproteolytischen Wirkung eine primäre Vermehrung des proteolytischen Zellfermentes, wie es unter pathologischen Bedingungen zustandekommt, und den durch die Vermehrung bedingten Reiz zur Antikörperbildung. Nach den Untersuchungen von Rosenow und Färber (50) ist die Menge des im normalen Serum vorkommenden Hemmungskörpers gegen proteolytische Fermente immer dann einer Änderung unterworfen, wenn irgendwo im Organismus Tryptasen - unabhängig davon, ob es sich um ein echtes Pancreastrypsin, Leukoproteasen oder Gewebsproteasen handelt - in großer Menge frei werden, wenn sie ins Blut gelangen und die im Blut vorhandene Antitrypsinmenge zur Absättigung nicht ausreicht. Dadurch kommt es zunächst zu einer Herabsetzung des antitryptischen Titers im Blutserum. Wenn allerdings die Tryptasewirkung längere Zeit anhält, wird die antitryptische Kraft des Serums

als Schutzreaktion des Organismus gegen die eiweißspaltenden Fermente zunehmen. Meyer fand die Fähigkeit der Bakterien, Fermente zu bilden, bei seinen Versuchen mit Bakterium prodigiosum und Bakterium pyocyaneum. Wohlfeil (60) konnte durch seine Untersuchungen feststellen, daß unter geeigneten Bedingungen bei allen Bakterien eiweißspaltende Fermente zu finden sind. Nach seinen Beobachtungen sei es wahrscheinlich, daß es sich bei sämtlichen Bakterienproteasen um Fermente aus der Gruppe der Zellproteinasen, den sog. Kathepsinen und Papainasen handelt. Wohlfeil konnte auch die mehrmals angeführte Annahme bestätigen, daß Bakterienproteasen nur dann wirksam werden, wenn die Fermente durch Autolyse des Bakteriums frei werden. Bei seinen Versuchen zeigt sich auch eine vorübergehende Vermehrung des Eiweißgehaltes im Serum, die wohl als Folge der Bakterienautolyse betrachtet werden muß. Danach folgte eine Eiweißverminderung als Ausdruck der zerstörenden Wirksamkeit der Bakterienproteasen. Die Bakterienproteasen und auch Trypsin stellen den Reiz zur Antikörperbildung bzw. Hemmungskörperbildung dar.

In den Jahren 1911 und 1913 beschäftigten sich Kämmerer (28), Kämmerer und Mogulesko (32) und Kämmerer und Aubry (29) mit der Frage, wie die Hemmungskörper mit dem Serumeiweiß in Verbindung stehen. Sie fanden, daß die antitryptischen Körper alle an das Serumeiweiß gebunden sind. Jedoch besteht ein Unterschied zwischen den Hemmungskörpern gegen Pancreastrypsin und denen gegen Bakterienproteasen. Die Pancreasantitrypsine sind überwiegend an die Albuminfraktion, die Bakterienantitrypsine hauptsächlich an die Globulinfraktion gebunden. Auf Grund dieser Feststellung entwickelte Kämmerer seine für die Diagnostik verwertbare Theorie vom "Antitrypsinspektrum" (33). Kämmerer und seine Mitarbeiter bedienten sich bei ihren Untersuchungen der Volhardschen Trypsinmethode (57), die von Kämmerer (28) modifiziert wurde. In neuerer Zeit sind die Versuche Kämmerers in Arbeiten von Kämmerer und Bruckmeier (30), Steinbacher (55) und Neuner (41) fortgesetzt worden.

9. Schlußfolgerungen der theoretischen Erörterungen

Die bisherigen Erörterungen legen nahe, asthmakranke Patienten unter den angeführten Gesichtspunkten zu betrachten und nach den auslösenden Faktoren des Asthma bronchiale zu suchen sowie den Nachweis einer vorhandenen Sensibilisierung mit Hemmungskörperbildung gegen Bakterienproteasen zu erbringen.

Der Nachweis der Hemmungskörperbildung wurde mit der Kämmererschen Antitrypsinmethode geführt. Um zu brauchbaren Ergebnissen zu gelangen war es notwendig, eine Substanz zu finden, die bei nachgewiesenen Hemmungskörpern in der Lage ist, die antigen wirkenden Bakterien zu zerstören und damit die Ausschwemmung bakterieller Leibessubstanzen zu unterbinden. Auf Grund seiner guten Verträglichkeit bot sich dazu das Breitbandantibiotikum D (-) - threo - 2 - dichloracetamido - 1 - p - nitrophenyl - 1,3 - propandiol an.

Die inhalative Anwendung des Antibiotikums ist ein Modell, mit dem die Parallele des Titerabfalls der im Patientenserum gefundenen Hemmungswerte unter der Antibiotikabehandlung mit der klinischen Besserung des asthmatischen Krankheitsbildes verglichen werden soll.

10. Auswahl des Krankengutes

38 Patienten aus der Medizinischen Poliklinik wurden zu den Serumuntersuchungen vor und nach Antibiotikatherapie ausgewählt. Aus anamnestischen Befragungen ging hervor, daß das Asthma im Anschluß an durchgemachte Infektionen des Respirationstraktes aufgetreten war:

Häufige Erkältungen	bei	12	Patienten
Bronchitiden	bei	10	Patienten
Tracheobronchitiden	bei	5	Patienten
Grippale Infekte	bei	5	Patienten
Pneumonien	bei	4	Patienten
Keuchhusten	bei	1	Patienten
Pleuritis	bei	1	Patienten.

Bei einer anamnestisch vermuteten infektallergischen Genese des Asthma bronchiale war zunächst zu klären, ob eine direkte Sensibilisierung durch

Bakterien stattgefunden haben kann, ob der Infekt nur als Wegbereiter anderer Sensibilisierungen fungiert hat oder ob die Sensibilisierung von einem Focus aus zustandegekommen ist.

a. Sputumuntersuchungen

Zunächst wurden bakteriologische Sputumuntersuchungen veranlaßt, wobei aus den unter Abschnitt 6 hervorgehenden Gründen der nach der Nachtruhe ausgehustete Bronchialschleim verwendet wurde. Im allgemeinen wurden drei Untersuchungen durchgeführt, die meist in ihren Ergebnissen identisch waren, so daß in den Versuchsprotokollen nur ein bakteriologischer Befund aufgeführt wurde, bei verschiedenen Ergebnissen wurden beide angeführt. Die Sputumuntersuchungen sollten lediglich eine grobe Orientierung über die Besiedelung des Respirationstraktes mit pathogenen und nicht pathogenen Mikroorganismen darstellen, ohne daß sich daraus bereits bindende Schlüsse über deren pathogenetische Bedeutung ziehen lassen. Die entscheidende Auswahl für die Inhalationstherapie wurde auf Grund des Hemmungskörpernachweises im Patientenserum getroffen.

5 Patienten wiesen keine pathologische Sputumflora auf. Bei diesen Kranken, die anamnestisch auch Infektionen als auslösende Ursache angegeben haben, dürfte es sich um die Wegbereitung einer andersgearteten, nicht bakteriellen Sensibilisierung durch die Infektion handeln. Diese Fälle dürften der genannten Meinung Herxheimers (21) entsprechen.

Bei den übrigen Sputum-Mischfloren fanden sich:

Pneumococcen	28 mal
Bakterien der Coli - Gruppe	10 mal
Staphylococcus aureus	8 mal
Staphylococcus albus	1 mal
Streptococcen	3 mal
Haemophilus influenzae	2 mal
Bakterium proteus	2 mal
Corynebakterium diphtheriae	1 mal
Klebsiellen	1 mal
Lancettförmige Diplococcen	1 mal
Bakterien der Fluoreszenzgruppe	1 mal
Farbstoffbildner der Pyocyaneusgruppe	2 mal
Aerobacter aerogenes	1 mal
Sproßpilze vom Soortyp	8 mal.

Damit war eine gewisse Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen gezielten Antibiotikabehandlung gegeben.

b. Inhalationsbehandlung und Ergebnisse

Da vorausgesetzt wurde, daß es sich um Infektionen aus dem Bereich des Respirationstraktes handelte und der Nachweis zahlreicher Mikroben durch die Sputum-Untersuchungen erbracht werden konnte, wurde das genannte Breitbandantibiotikum als Aerosol verwendet.

Die Aerosolbehandlung ist relativ jung und wurde erst durch die grundlegenden Untersuchungen Heubners (23) und Findeisens (13) möglich

Durch Untersuchungen mit Farblösungen stellte Heubner fest, daß gelöste Stoffe auf der Bronchialschleimhaut infolge der guten Resorptionsfähigkeit rasch verschwinden. Das legt den Gedanken nahe, ein Therapeutikum in derselben Weise entweder lokal einwirken oder überhaupt per resorptionem in den Körper gelangen zu lassen.

Seit 1947 hat sich Kühne (35) um die Aerosolforschung, besonders mit Antibiotika, verdient gemacht.

Die Patienten wurden einer fünftägigen Inhalationsbehandlung unterzogen. Es wurde zweimal täglich 15 Minuten lang im Abstand von drei Stunden das Breitbandantibiotikum D (-) - threo - 2- dichloracetamido - 1 - p - nitrophenyl - 1,3 - propandiol inhaliert. Die verabreichte Gesamtmenge des Antibiotikums betrug 1 Gramm. Der Inhalationslösung wurden 5 Tropfen einer Isoproterenolhydrochlorid-Lösung 1 : 200 (1,25 mg wirksame Substanz) lediglich als Sekretolytikum zugesetzt, ohne daß damit ein klinisch - pharmakologischer Effekt erzielt werden sollte.

Die gute Löslichkeit des genannten Antibiotikums als Aerosol hat zu einer breiten Anwendung bei der Therapie chronischer oder subakuter bakterieller Erkrankungen der Atmungsorgane geführt. Über gute Erfolge berichten u.a. Payne u. Hackney (44) sowie Ioannidis u. McMurdoch (27

Vor Beginn der Behandlung wurde die erste Serumuntersuchung zum Nachweis und zur Titerbestimmung der Hemmungskörper gegen Bakterienproteasen durchgeführt. Bei den 38 untersuchten Personen fanden sich

Hemmungskörper gegen Staphylococcus aureus	27 mal
Hemmungskörper gegen Staphylococcus albus	15 mal
Hemmungskörper gegen Enterococcen	14 mal
Hemmungskörper gegen Pneumococcen	34 mal
Hemmungskörper gegen Mikrococcus catarrhalis	24 mal.

Die zweite Serumuntersuchung wurde am 4. Behandlungstage und die letzte Untersuchung 8 Tage nach Beendigung der Inhalationsbehandlung durchgeführt. Dabei hat sich gezeigt, daß ein deutliches Absinken der Hemmungswerte nach der Inhalation eintrat. Bei der Untersuchung von 20 Patienten während der Behandlung waren bei 3 Kranken keine Hemmungskörper mehr nachzuweisen. Es fanden sich noch

Hemmungskörper gegen Staphylococcus aureus	4 mal
Hemmungskörper gegen Staphylococcus albus	1 mal
Hemmungskörper gegen Enterococcen	3 mal
Hemmungskörper gegen Pneumococcen	16 mal
Hemmungskörper gegen Mikrococcus catarrhalis	3 mal.

Bei der Nachuntersuchung zeigten sich nur bei 6 Patienten geringe Hemmungswerte.

11. Kämmerers Antitrypsinmethode

Für die klinische Untersuchung der Antitrypsine wurde die von Kämmerer (28) modifizierte Antitrypsinmethode Volhards (57) benutzt.

a. Prinzip

Kasein wird einem proteolytischen Ferment zur Verdauung ausgesetzt. Man setzt dann dem Kasein-Ferment-Gemisch Serum hinzu, um die Hemmungswirkung des Serums auf dieses Ferment zu prüfen. Ist ein Antiferment im Serum vorhanden, so kommt es zu einem Neutralisierungsvorgang zwischen Ferment und Antiferment. Demzufolge wird die weitere Verdauung des Kaseins gehemmt. Diese Hemmung ist eine Hemmungsreaktion im serologischen Sinne, da durch einen primären Reaktionsablauf ein zweiter gehemmt wird (Schmidt, 51). Das unverdaute Kasein wird dann mit HCl gelöst und durch einen Zusatz von Natriumsulfat-Lösung vollständig ausgefällt. Der Kaseinniederschlag fällt umso geringer aus, je mehr Kasein verdaut worden ist. Die Feststellung der Kaseinmenge geschieht

titrimetrisch, da eine dem Kasein entsprechende Menge HCl immer geschlossen bleibt und so erfaßt werden kann.

Die Herstellung der Kaseinlösung erfolgt nach der Volhardschen Vorschrift:

100 g reinstes Kasein nach Hammersten werden mit 100 ml Aqua destillata eingeweicht, dann 80 ml Normalnatronlauge zugefügt und schließlich auf 2000 ml mit Aqua destillata aufgefüllt.
Da Kasein als Eiweißkörper hitzeempfindlich ist, wurde auf das in der Vorschrift angegebene Sterilisieren im Dampftopf verzichtet. Statt dessen wurde mit sterilen Gefäßen und Aqua destillata sterilisata sowie mit Sterilität im serologischen Sinne bei der Herstellung der Lösung gearbeitet. Es folgte der Zusatz von einigen Tropfen Toluol und das Aufbewahren im Kühlschrank.

Zu jeder Serumuntersuchung wurden den Patienten 5 ml Blut abgenommen und durch Zentrifugieren das Serum von den festen Blutbestandteilen getrennt. Im Anschluß an Kämmerers Untersuchungen wurde eine Serumtrennung in Albumin- und Globulinfraktion vorgenommen, um die Spezifität der Untersuchung deutlicher hervortreten zu lassen:

Zu einer durch Zentrifugieren gewonnenen Menge Serum wird die gleiche Menge gesättigte Ammonsulfatlösung zugesetzt. Dadurch fallen die Globuline aus. Die Ausführung geschieht in einem sterilen Zentrifugenröhrchen mit einer Markierung bei 2 ml. Von dem weißgelben Globulinniederschlag trennt man durch längeres Zentrifugieren (20 Minuten) die wasserklare Flüssigkeit mit dem Albuminanteil.
Der Globulinniederschlag wird mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung in dem gleichen Zentrifugenröhrchen mehrmals kräftig geschüttelt und zentrifugiert. Nach dem letzten Zentrifugieren wird das Niveau mit physiologischer Kochsalzlösung wieder auf die Marke 2 aufgefüllt. Diese 2 ml enthalten die Globulinfraktion. In einem sterilen Meßzylinder stellt man sich nun mit physiologischer Kochsalzlösung eine 3%ige Lösung her.
Mit dem Albumin-Anteil wird ebenfalls eine 3%ige Lösung hergestellt. Die Albuminfraktion wurde nur zur Hemmung des Trypsins, die Globulinfraktion nur zur Hemmung der verschiedenen Bakterienfermente verwendet.

Seitdem Fermente in kristallisiertem reinen Zustand hergestellt werden, besteht kein Zweifel, daß Enzyme im allgemeinen Antigene sind. Die durch sie entstehenden Antikörper haben Antienzymcharakter und hemmen die biochemischen Reaktionen der Fermente. Bei Kämmerer u. Mitarb. (30 findet sich der Hinweis, daß beim Vorliegen maligner Tumoren der Serumgehalt an Antitrypsinen ansteigt, da die beim Tumorzerfall freiwerdenden

Fermente zur Antikörperbildung führen. Die Feststellung, daß Pancreasantitrypsine an den Albuminanteil des Serums, Bakterienantifermente dagegen an die Globulinfraktion gebunden sind, haben Kämmerer veranlaßt, seine Untersuchungen in zwei Hauptgruppen zu trennen: Infektionszustände durch den Nachweis eines Bakterienantifermentes aus der Globulinfraktion und maligne Tumoren durch den Nachweis eines Pancreasantitrypsins aus der Albuminfraktion des Serums. Die Carcinom- und Sarkomseren zeigen eine sehr starke Hemmung gegen Pancreastrypsin, die Infektionsseren hemmen vor allem die Bakterienproteasen. In dieser Arbeit wurde Trypsin mit verschiedenen Bakterientryptasen untersucht, obwohl das nur am Rande interessiert. Die gefundenen Hemmungswerte gegen Trypsin lagen erwartungsgemäß niedrig, entsprechend der speziellen Auswahl des Patientengutes.

Die wichtigste Voraussetzung für die Untersuchung ist die Gewinnung einwandfreier Bakterientryptasen. Bezüglich der Methodik wurde den Angaben von Kämmerer (33) gefolgt:

Es wurden frische Bakterienstämme, die aus Patienten-Sputum isoliert werden konnten, ausgesucht und durch Ausstreichen auf Gelatineplatten auf ihre Fermentbildung geprüft. Für diese Arbeit wurden folgende Bakterienstämme ausgewählt:

Staphylococcus aureus N 23

Staphylococcus albus 72

Enterococcus 0 61

Pneumococcus 124

Mikrococcus catarrhalis

Die Veranlassung zu dieser Auswahl geht aus den genannten Veröffentlichungen hervor (6, 19, 24, 25, 31, 36, 42, 45). Auch die für diese Arbeit vorgenommenen Sputumuntersuchungen brachten Ergebnisse, die mit denen der angeführten Autoren im wesentlichen übereinstimmen.

Zur Fermentgewinnung bringt man einige Ösen der bakteriellen Reinkultur auf 100 ml Bouillon. Es wurde eine 1%ige Rindfleisch-Traubenzuckerbouillon verwendet. Der pH-Wert wurde auf pH 7,4 eingestellt. Nach den Empfehlungen von Wohlfeil (60) erfolgte ein Zusatz von Natriumphosphat und anaerobe Bebrütung bei 37°C. etwa neun bis zehn Tage. Wohlfeil schreibt, daß der Phosphatzusatz fördernd auf die Geschwindigkeit der Pro-

teinspaltung und die anaerobe Bebrütung fördernd auf die Eiweißzersetzung der Bakterien wirkt.
Die Trennung der Fermentflüssigkeit von den Bakterien geschah durch Seitzsche Entkeimungsfilter, die vorher bei 200° C im Trockenschrank sterilisiert wurden. Nach Absaugen der flüssigen Bakterienkulturen mittels Wasserstrahlpumpe erhält man die klare bakterienfreie Fermentflüssigkeit. Das klare Filtrat wird mit 5 - 10 Tropfen Toluol versetzt, das als unschädliches Antiseptikum fungiert. Die Fermentflüssigkeit wurde im Kühlschrank aufbewahrt. Es wurde, da die große Anzahl der Einzelversuche größere Bakterienfermentmengen erforderte, nach obigem Rezept die zehnfache Menge, also 1000 ml Bouillon,verwendet.

Aus praktisch - technischen Erwägungen wurde mit den halben, von Kämmerer angegebenen Mengen gearbeitet. Denn Steinbacher (55), der Kontrollversuche sowohl mit der ganzen als auch mit der halben Menge parallel laufen ließ, fand eine sehr geringe Abweichung der Ergebnisse, die unter die Fehlergrenze fällt.

b. Methodik

Die Durchführung der Serumuntersuchungen ging folgendermaßen vonstatten:

1. Ohne Digestion: Bestimmung der Säuremenge der Mischung

   In ein 100 ml fassendes Erlenmeyer-Kölbchen bringt man

   10,0 ml Aqua destillata
   2,5 ml 2‰ Trypsinlösung oder Bakterienfermentlösung
   2,5 ml physiologische Kochsalzlösung
   10,0 ml 5%ige Kaseinlösung.

   Es werden sofort 5 ml n/5 Salzsäure und 10 ml konzentrierte Natriumsulfatlösung zugesetzt. Das Kasein fällt in Flocken aus und wird wegfiltriert. Die Titration von 20 ml des Filtrates erfolgt mit n/10 Natronlauge gegen Phenolphthalein.

2. Digestion: Sie richtet sich je nach der Fermentlösung. Trypsinlösung läßt man 1 Stunde, Bakterienfermentlösung ca. 16 Stunden verdauen. Diese Zeiten haben sich als Optimum erwiesen (33).

   a. Bestimmung des Titers:

   In ein 100 ml fassendes Erlenmeyer-Kölbchen bringt man

   10,0 ml Aqua destillata
   2,5 ml 2‰ Trypsinlösung oder Bakterienfermentlösung
   2,5 ml physiologische Kochsalzlösung
   10,0 ml 5%ige Kaseinlösung.

b. Bestimmung des Serum - Verdauungswertes:

In ein 100 ml fassendes Erlenmeyer-Kölbchen bringt man

10,0 ml Aqua destillata
2,5 ml 2‰ Trypsinlösung oder Bakterienfermentlösung
2,5 ml 3%ige Serumverdünnung
10,0 ml 5%ige Kaseinlösung.

Sofort nach der Digestion werden zu 2a und 2b je 5ml n/5 Salzsäure und 10 ml konzentrierte Natriumsulfatlösung zugegeben. Das nicht verdaute Kasein fällt in Flocken aus. Der Niederschlag wird wegfiltriert und 10 ml des Filtrates werden mit n/10 Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert. Zur Titration wird eine Mikrobürette verwendet.

Es ist unbedingt darauf zu achten, daß alle Arbeiten bis zum Zeitpunkt der Kaseinausfällig mit strenger Sterilität durchgeführt werden müssen. Das erfordert ein Sterilisieren aller Glaswaren sowie die Vermeidung von Luftkeimen und anderer Verunreinigungen.

c. Berechnung

Im folgenden das Prinzip der Berechnung:

Titer (2a) minus Säuremenge (1) = Leer - Verdauungswert

Titer (2a) minus Serum - Verdauungswert (2b) = Hemmungswert

100
Zahl des Leer - Verdauungswertes mal Hemmungswert =

Hemmungswert in Prozent.

12. Kasuistik

a. Kontrollversuche

Es wurden Kontrollen mit gesunden Normalseren durchgeführt. Aber auch hier kann eine vorausgegangene geringfügige und dem betreffenden manchmal nicht bewußte Infektion pathologische Antitrypsinwerte zeigen, wie beobachtet werden konnte.

Bei der ersten gesunden Kontrollperson ergaben sich folgende Hemmungswerte gegen

Trypsin	6,2 %
Staphylococcus aureus	7,6 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	8,6 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

Wenige Tage nach dieser Hemmwertbestimmung erkrankte die Versuchsperson an einem grippalen Infekt. Eine nochmalige Serumuntersuchung ergab einen Anstieg dieser Hemmungswerte gegen die folgenden Tryptasen:

Trypsin	7,7 %
Staphylococcus aureus	18,8 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	46,3 %
Mikrococcus catarrhalis	31,1 %

Eine dritte Untersuchung, einige Zeit nach dem überstandenen grippalen Infekt, zeigte einen erneuten Abfall der Hemmungswerte. Gegen

Trypsin	6,7 %
Staphylococcus aureus	4,7 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	4,8 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

Aus dieser empfindlichen Veränderung der Hemmungswerte geht der Einfluß einer bakteriellen Infektion auf Titerschwankungen der Hemmungskörper hervor.

Bei der zweiten gesunden Kontrollperson wurden folgende Hemmungswerte ermittelt: Gegen

Trypsin	5,6 %
Staphylococcus aureus	- -
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	5,4 %
Mikrococcus catarrhalis	3,4 %

b. Hauptversuche

Im folgenden soll eine Auswahl einzelner Krankheitsbilder gebracht werden. Die Zahlen I, II und III in der Gegenüberstellung der Hemmungswerte entsprechen den Serumuntersuchungen vor (I), während (II) und nach (III) der Inhalationsbehandlung.

K. H., 60 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen

Krankheitsbeginn: 1927, im Jahr vor der Behandlung ist eine deutliche Verschlechterung eingetreten

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten tagsüber und nachts auf, vorwiegend in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: symptomatisch, keine Antibiotika

Blutsenkung: 20/38 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,4 g%, Ery 4,31 Mill., Leuko 5150, B 1 %, Eo 4 %, Sg 57%, Ly 38%.

Sputum - Befund: Überwiegend vergrünende Streptococcen und Pneumococcen, wenig Mundflora, mäßig viel Bakterien der Coli - Gruppe.

Röntgen-Befund: Tiefstehende Zwerchfelle bds., mäßige Beweglichkeit. Keine frischen Lungenherdschatten, Emphysem.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	8,1 %	8,5 %	8,5 %
Staphylococcus aureus	36,9 %	18,1 %	6,4 %
Staphylococcus albus	24,9 %	-	-
Enterococcus	41,8 %	7,2 %	-
Pneumococcus	52,9 %	23,8 %	8,9 %
Mikrococcus catarrhalis	26,8 %	11,6 %	-

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient fühlte sich während der Behandlung gebessert und war anfallsfrei.

Beurteilung: Gebessert.

2. E. F., 56 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale, chronische Rhinitis, Sinusitis

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen

Krankheitsbeginn: April 1960, seither zunehmend asthmatische Beschwerden. Seit November 1960 treten Asthma-Anfälle auf.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten hauptsächlich morgens, gelegentlich auch nachts auf, besonders bei feuchter Witterung.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika

Blutsenkung: 15/21 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,0 g%, Ery 4,62 Mill., Leuko 8650, Eo 6%, St 2%, Sg 52%, Ly 41%, Mo 2%.

Sputum-Befund: Tbc negativ, ausreichendes Wachstum von Mundflora mit reichlich Pneumococcen und vereinzelt Sproßpilze vom Soortyp. Vereinzelt Escherischia coli.

Sputum-Eosinophilie: positiv

Röntgen-Befund: Röntgen-Thorax o.B.
Röntgen der Nasen-Nebenhöhlen: Regelrechte Strahlendurchlässigkeit der Stirnhöhlen, Siebbeinzellen frei. Leichte schleierartige Trübung der rechten Oberkieferhöhle. Sinusitis catarrhalis rechts.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	7,8 %	8,8 %	8,2 %
Staphylococcus aureus	--	--	--
Staphylococcus albus	--	--	--
Enterococcus	--	--	--
Pneumococcus	57,7 %	13,7 %	--
Mikrococcus catarrhalis	22,2 %	--	--

Klinischer Gesamteindruck: Die Patientin konnte während der Behandlung gut abhusten und hatte keine Atemnot. Auch nach der Behandlung traten keine Asthma-Anfälle auf.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

E. D., 58 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Seit vielen Jahren in jedem Winter Bronchitiden

Krankheitsbeginn: 1951

Asthma-Anfälle: Es besteht eine starke Anfallsneigung mit gelegentlichen Anfällen

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 12/22 mm und 6/14 mm n.W.

Blutbild: Hb 14,8 g%, Ery 4,69 Mill., Leuko 4700, Eo 9%, St 1%, Sg 47%, Ly 38%, Mo 4%.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Massenhaft Wachstum von Bakterium proteus. Ausreichendes Wachstum von Mundflora mit reichlich Pneumococcen, Nachweis von Diphtheriebakterien Typ mitis. Toxinbildung im Plattentest negativ.

Röntgen-Befund: Lungenzeichnung im linken Unterfeld streifig verstärkt, Restzustand nach Bronchopneumonie im rechten Unterfeld. Für Emphysem besteht röntgenologisch kein Anhalt.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	10,4 %	10,6 %	9,6 %
Staphylococcus aureus	16,4 %	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	27,3 %	- -	- -
Pneumococcus	86,3 %	32,8 %	8,6 %
Mikrococcus catarrhalis	14,9 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Während der Behandlung war ein Nachlassen der Anfallsneigung festzustellen. Etwa eine Woche nach der Behandlung traten keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

4. **H. S., 47 Jahre**

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen, speziell Bronchitiden

Krankheitsbeginn: Erkrankt seit der Kindheit.

Asthma-Anfälle: Häufig schwere Anfälle, besonders in der feuchten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 5/11 mm und 5/16 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,0 g%, Ery 4,31 Mill., Leuko 5600, Eo 4 %, St 7 %, Sg 52 %, Ly 31 %, Mo 5 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. In allen Proben ausreichendes Wachstum von Mundflora, vereinzelt Pneumococcen (anteilmäßig im Bereich der Norm) und Sproßpilze vom Soortyp, außerdem reichlich Escherischia co

Röntgen-Befund: Geringe narbige fibröse Veränderungen in der linken Spitze, ebenso rechts. Keine aktive Tuberkulose.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	11,8 %	11,0 %	10,0 %
Staphylococcus aureus	23,8 %	- -	- -
Staphylococcus albus	2,4 %	- -	- -
Enterococcus	27,3 %	- -	- -
Pneumococcus	65,3 %	- -	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Die Patientin fühlte sich während der Behandlung sehr wohl und hatte keine Anfälle mehr.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

5. E. R., 61 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Schwere Grippe - Pneumonie.

Krankheitsbeginn: 1954, seit Juli 1959 Verschlechterung.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten hauptsächlich nachts und mittags auf.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 8/30 mm n. W.

Blutbild: Hb 14,6 g%, Ery 4,39 Mill., Leuko 5100, B 1 %, Eo 4 %, St 1 %, Sg 60 %, Ly 31 %, Mo 3 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ, reichliches Wachstum von Mundflora mit vereinzelten Pneumococcen (anteilmäßig im Bereich der Norm).

Röntgen-Befund: Allgemein verstärkte Lungenzeichnung, Bronchitis, keine aktive Tuberkulose.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin		9,7 %	10,5 %
Staphylococcus aureus	24,1 %	- -	- -
Staphylococcus albus	18,1 %	- -	- -
Enterococcus	35,2 %	- -	- -
Pneumococcus	46,1 %	- -	- -
Mikrococcus catarrhalis	20,9 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient hustete während der Behandlung gut ab und fühlte sich wohler. Schon während der Behandlung traten keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

6. H. W., 22 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: Im 6. Lebensjahr.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten vorwiegend nachts und mittags auf.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 7/13 mm und 2/4 mm n.W.

Blutbild: Hb 15,0 g%, Ery 5,06 Mill., Leuko 5400, Eo 4 %, J 3 %, St 36 %, Sg 26 %, Ly 24 %, Mo 5 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Im ganzen keimarm, wenig Mundflora, vorwiegend Pneumococcen, größtenteils Typ III (mucosus), vereinzelt Staphylococcus pyogenes aureus.

Sputum-Eosinophilie: positiv.

Röntgen-Befund: Geringe dreieckige Infiltration im rechten Unterfeld, vermutlich eosinophiles Infiltrat. Kräftige Lungen- und Hiluszeichnung.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	14,1 %	13,2 %	14,5 %
Staphylococcus aureus	22,9 %	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	16,2 %	- -	- -
Pneumococcus	73,0 %	40,3 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient gab an, daß sich sein Gesundheitszustand seit der Behandlung auffallend gebessert hat. Es traten keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

7. K. St., 62 Jahre.

Diagnose: Asthma - Emphysem - Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Seit Jahren im Frühjahr und Herbst Bronchitiden.

Krankheitsbeginn: 1921, seit 10 Jahren bestehen Asthma-Anfälle.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten nachts und am Tage auf.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 7/14 mm und 10/15 mm n.W.

Blutbild: Hb 14,2 g%, Ery 4,23 Mill., Leuko 3700, Eo 6 %, St 6 %, Sg 64 %, Ly 26 %, Mo 3 %.

Sputum-Befund: Mundflora deutlich reduziert. Im wesentlichen nur aus vergrünenden Streptococcen bestehend.

Röntgen-Befund: Streifige, netzförmige Lungenzeichnung, verkalkter Primärkomplex im rechten Oberfeld, kein Anhalt für spezifischen Prozeß, Emphysem.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	7,3 %	8,8 %	8,7 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	55,7 %	22,3 %	- -
Pneumococcus	12,9 %	- -	- -
Mikrococcus catarrhalis	3,2 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Die Patientin hat während der Behandlung sehr viel ausgehustet. Es traten keine Anfälle mehr auf. Die Patientin gab an, daß sie sich seit Jahren nicht mehr so wohl gefühlt habe.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

8. M.Sch., 61 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Tracheobronchitidien.

Krankheitsbeginn: 1955

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten täglich, besonders morgens auf, vermehrt bei feuchtem Wetter.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 11/23 mm n.W.

Blutbild: Hb 16,0 g%, Ery 4,82 Mill., Leuko 4050, B 2%, Eo 3%, Sg 53%, Ly 40%, Mo 1%.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichlicher Nachweis von Pneumococcen bei mäßigem Mundfloraanteil, außerdem reichlich Bakterien der Coli-Gruppe.

Röntgen-Befund: Kein Anhalt für aktiven spezifischen oder unspezifischen Lungenprozeß.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	16,9 %	13,0 %	13,4 %
Staphylococcus aureus	84,2 %	39,3 %	10,8 %
Staphylococcus albus	48,7 %	17,8 %	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	90,4 %	45,4 %	11,2 %
Mikrococcus catarrhalis	27,6 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient fühlte sich nach den ersten Behandlungstagen sehr wohl. Er erhielt am vierten Behandlungstag die Nachricht vom plötzlichen Tode seines Freundes. Seither traten wieder Anfälle auf.

Beurteilung: Das erneute Auftreten der Asthma-Anfälle trotz nachweisbaren Absinkens der Hemmwerte ist - wie beobachtet - durch einen psychischen Erregungszustand ausgelöst worden.

9. F.S., 59 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen und Bronchitiden.

Krankheitsbeginn: Vor mehreren Jahren.

Asthma-Anfälle: Hauptsächlich starke bronchitische Beschwerden mit gelegentlichen Anfällen, gehäuft in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 1/4 mm n.W.

Blutbild: Hb 15,6 g%, Ery 4,88 Mill., Leuko 8700, Eo 2%, St 1%, Sg 82%, Ly 27%.

Sputum-Befund: Normal ausgebildete Mundflora mit vereinzelten Pneumococcen.

Röntgen-Befund: Bronchitische Lungenzeichnung, Hili vergrößert.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	12,6 %	11,0 %	13,2 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	66,5 %	33,0 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	20,0 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient fühlte sich durch die Behandlung wohler mit deutlichem Nachlassen der bronchitischen Beschwerden. Keine Asthma-Anfälle mehr.

Beurteilung: Gebessert.

10. G. B., 46 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Der Patient führt seine Erkrankung auf einen Sandsturm in Afrika 1940 zurück. Seither besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Erkältungen, die sehr häufig als Bronchitiden auftreten.

Krankheitsbeginn: 1940, ab 1953 starke Verschlechterung.

Asthma-Anfälle: Besonders als Folge von Erkältungen, vor allem in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 5/12 mm und 3/7 mm n.W.

Blutbild: Hb 15,8 g%, Ery 4,75 Mill., Leuko 6150, Eo 4 %, St 2 %, Sg 49 %, Ly 45 %.

Sputum-Befund: Ausreichendes Wachstum von Mundflora, vereinzelt Pneumococcen in Rauhform, vereinzelt Bakterien der Coli-Gruppe.

Röntgen-Befund: Regelrechte Lungenzeichnung, kein Anhalt für aktiven spezifischen Prozeß.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	12,0 %	11,0 %	11,3 %
Staphylococcus aureus	59,5 %	- -	- -
Staphylococcus albus	31,2 %	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	73,2 %	25,5 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	25,5 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient fühlte sich schon nach den ersten Behandlungstagen wohl. Es traten keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Wesentlich gebessert.

11. M. L., 59 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige Bronchitiden.

Krankheitsbeginn: Herbst 1955.

Asthma-Anfälle: Häufige Anfälle nachts, besonders in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 26/35 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,4 g%, Ery 4,82 Mill., Leuko 10500, B 1 %, Eo 8 %, Sg 62 %, Ly 20 %, Mo 9 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Schwach vorliegende Mundflora mit verhältnismäßig viel Pneumococcen und Sproßpilzen vom Soortyp.

Röntgen-Befund: Thorax o.B.

Therapie: 8 g des genannten Breitband-Antibiotikums intramuskulär.

Bemerkung: Die Patientin mußte wegen starker Verschlechterung ihres asthmatischen Zustandes die Inhalationsbehandlung am 2. Tage unterbrechen. Sie hatte in dieser Zeit viel Hausarbeit und eine große Wäsche zu bewältigen. Dabei erlitt sie einen schweren Asthma-Anfall, von dem sie sich nicht erholen konnte, so daß sie im Status asthmaticus in stationäre Behandlung aufgenommen werden mußte. Es wurde sofort das genannte Breitband-Antibiotikum intramuskulär verabreicht. Die Patientin war nach wenigen Tagen beschwerdefrei und wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	7,9 %	8,5 %	8,8 %
Staphylococcus aureus	16,8 %	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	66,2 %	- -	- -
Mikrococcus catarrhalis	25,8 %	- -	- -

12. K.W., 49 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige grippale Infekte.

Krankheitsbeginn: 1952

Asthma-Anfälle: Gelegentlich Anfälle, gehäuft in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 7/15 mm und 3/6 mm n.W.

Blutbild: Leuko 7800, B 2 %, Eo 6 %, Sg 54 %, Ly 34 %, Mo 4 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Schwach vorliegende Sputumflora mit ganz spärlich Pneumococcen und vereinzelt Escherischia coli communis.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	12,2 %	13,0 %	12,4 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	9,4 %	- -	- -
Pneumococcus	47,6 %	13,3 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	25,5 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient wies bereits nach den ersten Behandlungstagen eine deutliche Besserung auf. Keine Asthma-Anfälle.

Beurteilung: Gebessert.

13. W. F., 25 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1958.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten hauptsächlich nachts auf.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 1/3 mm n.W.

Blutbild: Leuko 5150, Eo 7 %, St 5 %, Sg 29 %, Ly 26 %, Mo 3 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichlich Pneumococcen bei ausreichendem Mundfloraanteil, reichlich vergrünende Streptococcen.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	18,2 %	13,8 %	12,0 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	79,3 %	23,0 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	12,3 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient hustete infolge der Behandlung sehr viel ab, fühlte sich freier und wohler. Er hatte keine Anfälle mehr.

Beurteilung: Gebessert.

14. E. S., 39 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Als Kind häufig Erkältungen, Rippenfellentzündung.

Krankheitsbeginn: In der Kindheit.

Asthma-Anfälle: Anfälle abhängig von feuchtem und kaltem Wetter.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 1/2 mm n.W.

Blutbild: B 1 %, Eo 5 % , sg 52 %, Ly 37 %, Mo 5 %.

Sputum-Befund: Reichliches Wachstum von Mundflora mit auffällig viel Pneumococcen.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	12,6 %	11,3 %	12,6 %
Staphylococcus aureus	52,6 %	15,6 %	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	71,8 %	30,2 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	25,9 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Unter der Behandlung nahmen die asthmatischen Beschwerden deutlich ab.

Beurteilung: Gebessert.

15. W. W., 68 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1954.

Asthma-Anfälle: Gehäufte Anfälle gegen Morgen, besonders an feuchten und kalten Tagen.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 18/38 mm n.W.

Blutbild: Eo 4 %, Sg 54 %, Ly 42 %.

Sputum-Befund: Reichlich viel Mundflora mit auffällig viel Pneumococcen und vereinzelt Klebsiellen.

Röntgen-Befund: Basalpleuritisches Residuum rechts, Indurationsherde im linken Oberfeld, keine aktive Tuberkulose. Emphysem.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	14,9 %	13,9 %	12,0 %
Staphylococcus aureus	60,8 %	18,2 %	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	86,5 %	21,8 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	9,7 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient klagte während der Behandlung über starke Verschleimung, jedoch traten keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Gebessert.

16. E.B., 61 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Pneumonie.

Krankheitsbeginn: 1940.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten hauptsächlich nachts auf, besonders in Abhängigkeit von feuchtem und kaltem Wetter.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 15/28 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,5 g%, Ery 4,24 Mill., Leuko 7750, Eo 9%, Sg 47 %, Ly 40 %, Mo 3 %.

Sputum-Befund:
1. Ausreichend vorliegende Sputumflora mit sehr viel rauhwachsenden Pneumococcen und mehreren Einzelkolonien von Staphylococcus pyogenes aureus, spärlich Sproßpilze vom Soortyp.
2. Auffallend wenig Keime der normalen Mundflora, massenhaft Escherischia coli.

Röntgen-Befund: Leicht vermehrte Lungenzeichnung.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	10,5 %	10,4 %	9,6 %
Staphylococcus aureus	46,6 %	- -	- -
Staphylococcus albus	25,4 %	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	73,8 %	22,6 %	9,7 %
Mikrococcus catarrhalis	- -	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Die asthmatischen Beschwerden waren während der Behandlung wenig zu beeinflussen, seit Behandlungsende traten jedoch keine Anfälle mehr auf.

Beurteilung: Gebessert.

17. J.B., 26 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige grippale Infekte.

Krankheitsbeginn: 1955.

Asthma-Anfälle: Die Anfälle treten vorwiegend in der zweiten Nachthälfte auf.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 2/4 mm und 6/9 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,5 g%, Ery 4,65 Mill., Leuko 7200, Eo 17%, J 1 %, St 11 %, Sg 40 %, Ly 31 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichlich Pneumoccen bei ausreichendem Mundfloraanteil.

Röntgen-Befund: Zwerchfelle bds. glatt, Winkel frei, helle Spitzen- und Lungenfelder, kein Anhalt für aktiven spezifischen oder unspezifischen Prozeß.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	10,5 %	10,8 %	- -
Staphylococcus aureus	26,1 %	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	29,3 %	- -	- -
Pneumococcus	74,8 %	22,1 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck und Beurteilung: Die Patientin ist zur dritten Serumuntersuchung eine Woche nach Abschluß der Behandlung nicht mehr gekommen. Als Grund dürfte vielleicht infrage kommen, daß sie sich trotz absinkender Hemmwerte subjektiv nur wenig gebessert fühlte. Vielleicht stellt hier die bakterielle Sensibilisierung auch nicht den Hauptfaktor der Erkrankung dar.

18. E. T., 56 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Mehrere Tracheobronchitiden.

Krankheitsbeginn: 1946.

Asthma-Anfälle: Gehäufte Anfälle in der feuchten und kalten Jahreszeit.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 17/34 mm n.W.

Blutbild: Leuko 10500, Eo 5 %, Sg 60 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ.

1. Mäßig viel grampositive lancettförmige Diplococcen, mäßig Keime der Mundflora, reichlich Pneumococcen.
2. Ausreichend entwickelte Sputumflora mit verhältnismäßig viel Bakterien der Fluoreszenzgruppe.

Röntgen-Befund: Zwerchfelle an normaler Stelle, schlecht beweglich, Lungenfelder hell, Lungenzeichnung regelrecht, keine pathologischen Flechschatten, Kuppenschwiele links. Emphysem.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	13,2 %	11,8 %	12,7 %
Staphylococcus aureus	31,5 %	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	- -	- -	- -
Pneumococcus	82,1 %	30,7 %	10,0 %
Mikrococcus catarrhalis	34,8 %	- -	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient gab ein nur geringes Nachlassen seiner Beschwerden an.

Beurteilung: Die Diskrepanz zwischen dem Absinken der Hemmwerte und dem Allgemeinbefinden ergeben einen Hinweis, daß andere Faktoren dafür infrage kommen könnten, die hier nicht zur Diskussion stehen.

19. St. K., 73 Jahre.

Diagnose: Chronisch-spastische Emphysembronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: Vor mehreren Jahren.

Asthma-Anfälle: Es treten keine Asthma-Anfälle auf, obwohl der Grad der bestehenden Dyspnoe wechselt und in der feuchten und kalten Jahreszeit zunimmt.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 9/27 mm n.W.

Blutbild: Hb 13,6 g%, Ery 4,30 Mill., Leuko 12300.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Schwach entwickelte Sputumflora mit verhältnismäßig viel Pneumococcen und Haemophilus influenzae.

Röntgen-Befund: Tiefstehende Zwerchfelle bds., Winkel nicht sicher zu beurteilen, altersentsprechende allgemein verstärkte Lungenzeichnung. Keine frischen Herdschatten. Emphysem.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	15,8 %	15,0 %	15,0 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	33,5 %	- -	- -
Pneumococcus	45,4 %	16,6 %	6,4 %
Mikrococcus catarrhalis	22,1 %	9,3 %	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient konnte bereits nach den ersten Behandlungstagen besser abhusten, bekam mehr Luft und fühlte sich freier.

Beurteilung: Gebessert.

20. K. Sch., 58 Jahre

Diagnose: Emphysembronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Bronchialkatarrha.

Krankheitsbeginn: 1936.

Asthma-Anfälle: Es treten keine Asthma-Anfälle auf, jedoch besteht Dyspnoe und zäher Auswurf. Die Beschwerden verstärken sich jeweils im Frühjahr und im Herbst.

Bisherige Behandlung: Symptomatisch, keine Antibiotika.

Blutsenkung: 4/14 mm n.W.

Blutbild: Hb 17 g%, Ery 5,17 Mill., Leuko 7050, Eo 9%, St 3 %, Sg 50 %, Ly 38 %.

Sputum-Befund: Ausreichendes Wachstum von Mundflora mit reichlich Pneumococcen, vereinzelt Escherischia coli.

Röntgen-Befund: Zwerchfell bds. glatt begrenzt, etwas allgemein verstärkte Lungenzeichnung, dichte Hili, keine frischen Herdschatten.

Therapie: 5 Tage gezielte Inhalationsbehandlung.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

	I	II	III
Trypsin	11,5 %	10,5 %	10,3 %
Staphylococcus aureus	- -	- -	- -
Staphylococcus albus	- -	- -	- -
Enterococcus	15,2 %	8,8 %	- -
Pneumococcus	31,9 %	16,8 %	- -
Mikrococcus catarrhalis	21,1 %	8,5 %	- -

Klinischer Gesamteindruck: Der Patient konnte gut abhusten und fühlte sich nach der Behandlung wohler.

Beurteilung: Gebessert.

Im folgenden wird über Patienten berichtet, die auf Grund der Sputum- und Serum-Untersuchung für die beschriebene Inhalationsbehandlung infrage gekommen wären, aber aus äußeren zeitlichen Gründen nicht 5 Tage nacheinander zur Inhalationsbehandlung erscheinen konnten. Die Angaben werden trotzdem für interessant erachtet, da die Untersuchungen Hemmungswerte im Serum erbracht haben.

21. I. B., 46 Jahre

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Grippe.

Krankheitsbeginn: März 1960.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichlich Pneumococcen und Staphylococcus pyogenes aureus bei ausreichendem Mundfloraanteil.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	12,7 %
Staphylococcus aureus	41,3 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	26,9 %
Pneumococcus	63,1 %
Mikrococcus catarrhalis	22,7 %

22. G. L., 30 Jahre

Diagnose: Asthmoide Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1958.

Blut-Eosinophilie: 7 %

Sputum-Befund: Tbc negativ. Mäßig viel Wachstum von Mundflora, reichlich Pneumococcen und viel Staphylococcus aureus.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	2,8 %
Staphylococcus aureus	82,6 %
Staphylococcus albus	31,8 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	59,7 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

23. H. G., 28 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Keuchhusten.

Krankheitsbeginn: Im dritten Lebensjahr.

Blut-Eosinophilie: 4 %.

Sputum-Eosinophilie: nachgewiesen.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichliches Wachstum von Pneumococcen bei ausreichendem Mundfloraanteil, vereinzelt Staphylococcus pyogenes aureus, massenhaft Sproßpilze vom Soortyp.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	12,0 %
Staphylococcus aureus	64,0 %
Staphylococcus albus	25,2 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	77,1 %
Mikrococcus catarrhalis	32,6 %

24. W.D., 49 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige grippale Infekte.

Krankheitsbeginn: August 1960.

Blut-Eosinophilie: 16 %

Sputum-Eosinophilie: nachgewiesen.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Mäßiges Wachstum von Keimen der Mundflora mit reichlich Farbstoffbildnern der Pyocyaneusgruppe und vereinzelt Staphyloccus pyogenes aureus.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	15,5 %
Staphylococcus aureus	67,3 %
Staphylococcus albus	27,2 %
Enterococcus	16,6 %
Pneumococcus	47,9 %
Mikrococcus catarrhalis	26,6 %

25. H. A., 65 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige Tracheobronchitiden.

Krankheitsbeginn: 1954.

Blut-Eosinophilie: 1 %

Sputum-Eosinophilie: nachgewiesen.

Sputum-Befund: Massenhaft Pneumococcen, Sproßpilze vom Soortyp, vereinzelt Escherischia coli, reichlich Aerobacter aerogenes, Bakterien der Farbstoffbildnergruppe.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	12,7 %
Staphylococcus aureus	28,4 %
Staphylococcus albus	16,4 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	73,4 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

26. E. R., 50 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1950.

Blut-Eosinophilie: 16 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Außer mäßigem Wachstum von Mundflora kein Befund.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	7,5 %
Staphylococcus aureus	32,7 %
Staphylococcus albus	94,4 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -

27. E. K., 58 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Pneumonie.

Krankheitsbeginn: 1955.

Blut-Eosinophilie: 5 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Keimarm, vereinzelt Wachstum von Mundflora mit anteilmäßig reichlich Pneumococcen.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	13,2 %
Staphylococcus aureus	44,5 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	17,9 %
Pneumococcus	57,4 %
Mikrococcus catarrhalis	16,2 %

28. G. K., 57 Jahre.

Diagnose: Asthma-Emphysem-Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Fieberhafte Bronchitis.

Krankheitsbeginn: 1957

Blut-Eosinophilie: 12 %

Sputum-Eosinophilie: nachgewiesen.

Sputum-Befund: Mischflora von Staphylococcus aureus haemolyticus und Pneumococcen.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	10,4 %
Staphylococcus aureus	9,6 %
Staphylococcus albus	82,7 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	78,8 %
Mikrococcus catarrhalis	11,9 %

29. R. G., 61 Jahre.

Diagnose: Asthma-Emphysem-Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Bronchialkatarrhe in der Kindheit mit typischen Asthma-Anfällen.

Krankheitsbeginn: In der Kindheit.

Blut-Eosinophilie: 7 %

Sputum-Eosinophilie: nachgewiesen.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Mischflora von Staphylococcus aureus haemolyticus und Pneumococcen.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	17,3 %
Staphylococcus aureus	42,2 %
Staphylococcus albus	12,5 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	42,2 %
Mikrococcus catarrhalis	13,0 %

30. H. R., 47 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Fieberhafte Bronchitis.

Krankheitsbeginn: 1955.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Nur spärliches Wachstum von Mundflora ohne auffälligen Befund.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	5,6 %
Staphylococcus aureus	57,2 %
Staphylococcus albus	30,4 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	67,8 %
Mikrococcus catarrhalis	13,9 %

31. J. W.

Diagnose: Asthma-Emphysem-Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Tracheobronchitiden.

Krankheitsbeginn: Vor mehreren Jahren.

Blut-Eosinophilie: 2 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Reichlich überwucherndes Wachstum einer Mundflora von Bakterium proteus.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	8,9 %
Staphylococcus aureus	11,2 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	49,0 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

32. G. K., 25 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige Tracheobronchitiden.

Krankheitsbeginn: Vor mehreren Jahren.

Sputum-Befund: Ausreichend vorliegende Sputumflora mit verhältnismäßig viel Pneumococcen (Rauhtyp) und reichlich Sproßpilzen vom Soortyp.

Hemmungskörper gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	10,7 %
Staphylococcus aureus	- -
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	76,9 %
Mikrococcus catarrhalis	40,0 %

33. W.S., 57 Jahre.

Diagnose: Asthma-Emphysem-Bronchitis.

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: Vor mehreren Jahren.

Blut-Eosinophilie: 8 %.

Sputum-Befund: Tbc negativ. Sputum auffallend keimarm, vereinzelt Pneumococcen, Staphylococcus aureus und Bakterien der Coli-Gruppe.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	14,9 %
Staphylococcus aureus	29,5 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	18,2 %
Pneumococcus	33,6 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

Bei den folgenden 5 Patienten waren keine auffälligen Sputum-Befunde und Hemmwerte zu erhalten, obwohl sie seit Jahren an Asthma bronchiale mit Anfällen leiden. Vielleicht hat die Infektion "bahnend" für das Asthma gewirkt.

34. H. A., 49 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1956.

Blut-Eosinophilie: 17 %

Sputum-Befund: Spärliches Wachstum von Keimen der üblichen Mundflora ohne auffälligen Befund.

Hemmungskörper gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	7,3 %
Staphylococcus aureus	4,6 %
Staphylococcus albus	1,6 %
Enterococcus	- -
Pneumococcus	2,5 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

35. H.T., 52 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Häufige grippale Infekte.

Krankheitsbeginn: 1930.

Blut-Eosinophilie: 7 %.

Sputum-Befund: Mundflora auffallend reduziert, keine pathogenen Erreger.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	9,4 %
Staphylococcus aureus	- -
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -

36. M.B., 58 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale.

Ursache der Erkrankung: Pneumonie.

Krankheitsbeginn: 1960.

Blut-Eosinophilie: 7 %.

Sputum-Befund: Mundflora auffallend reduziert, keine pathogenen Erreger.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	17,2 %
Staphylococcus aureus	- -
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	14,3 %
Mikrococcus catarrhalis	- -

37. H. H., 64 Jahre.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen.

Krankheitsbeginn: 1948.

Sputum-Befund: Auffallend keimarm, Mundflora-Anteil stark reduziert, überwiegend Haemophilus influenzae.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	11,2 %
Staphylococcus aureus	8,0 %
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -

38. E. B.

Diagnose: Asthma bronchiale

Ursache der Erkrankung: Häufige Erkältungen in der Jugend.

Krankheitsbeginn: Im 20. Lebensjahr.

Blut-Eosinophilie: 3 %.

Sputum-Befund: Massiv reduzierte Sputumflora, nur Einzelkolonien, keine Krankheitserreger.

Hemmungswerte gegen folgende Tryptasen:

Trypsin	8,4 %
Staphylococcus aureus	- -
Staphylococcus albus	- -
Enterococcus	- -
Pneumococcus	- -
Mikrococcus catarrhalis	- -

Diskussion

Wenn Orie und Herxheimer eine bakterielle Sensibilisierung beim Asthma bronchiale in Frage stellen und Hajós, Kämmerer u.a. eine ätiologische Verbindung zwischen bakteriellen Infektionen der oberen Luftwege und der Asthma-Entstehung annehmen, so haben diese Meinungen beider Autorengruppen ihre Berechtigung. Die Behauptung stützen sich, je nach der Betrachtungsweise, auf klinische Beobachtungen.

Orie und Herxheimer weisen darauf hin, daß jeder Kranke mit chronischem Asthma auch an chronischer Bronchitis leide und daher auf seiner Bronchialschleimhaut pathogene Keime beherberge; das berechtige noch nicht zu der Annahme, daß diese Keime die Ursache des Asthma seien. Auf der anderen Seite entsprechen die Ansichten von Hajós, Kämmerer u.a. bezüglich einer ätiologischen Verbindung zwischen bakterieller Infektion und Asthma bronchiale ihren klinischen Beobachtungen.

Mit der Kämmerer schen Antitrypsinmethode wurde der Versuch gemacht, einer Klärung dieser Fragen näherzukommen. Es wurden Hemmungskörper gegen Bakterienproteasen gefunden, die an eine Anwesenheit von Bakterien als möglicherweise antigen wirkende Faktoren denken lassen. Vielleicht lösen die beschriebenen pathogenen Keime und deren vermutlich antigen wirkende Substanzen auf der Bronchialschleimhaut chronischer Asthmatiker bei entsprechender Konstitution des Patienten das Asthma bronchiale über eine Sensibilisierung aus und unterhalten es.

Zusammenfassung:

1. Die Kämmerersche Antitrypsinmethode wurde bei 38 Asthmatikern zum Nachweis von Bakterienfermenten im Blutserum verwendet, wenn Anamnese und Befund an eine bakterielle Sensibilisierung als einen der ursächlichen Faktoren denken ließen.

2. Der positive Nachweis von Antifermenten spricht für die Existenz von Bakterienproteasen, welche die Antifermentbildung induzieren.

3. Serumuntersuchungen vor, während und nach einer Aerosolbehandlung mit dem Breitbandantibiotikum D (-) - threo - 2 - dichloracetamido - 1 - p - nitrophenyl - 1,3 - propandiol zeigten ein wechselnd stark ausgeprägtes Absinken der Hemmungswerte gegen Bakterienfermente, das häufig mit einer klinisch beobachteten Besserung im asthmatischen Beschwerdebild nach Abschluß der Inhalationsbehandlung einherging. Diese Besserung könnte freilich auch die Folge des gleichzeitig angewendeten Isoprenalins gewesen sein.

4. Vielleicht ist die Bakterienantifermentbestimmung ein Beitrag, der bakteriellen Sensibilisierung als eines Teilfaktors bei der Asthmagenese näherzukommen.

LITERATUR

1. Baldwin, H.S.: "Infectious Factors in Asthma" Fundamentals of Modern Allergy: 216 - 219 McGraw - Hill Book Comp., Inc. N.Y. (1960).

2. Bartmann, K. und Brandt, H.J.: "Mikrobiologische Probleme beim chronischen bronchitischen Syndrom" Tbk. arzt (Stuttgart), 2 : 69 - 80 (1962)

3. Bendkowski, B.: "Asian Influenza (1957) in Allergic Patients" Brit. Med. J., 5108 : 1314 - 1316 (1958)

4. Brandner, R.: "Zur Pathogenese des Asthma bronchiale" Dtsch. med. Wschr., 82 : 2032-2038 (1957)

5. Brandscheid, F.: "Grippepneumonien ohne Krankheitserscheinungen" Medizinische (Stuttgart), 2155 - 2156 (1959)

6. Chobot, R.: "Infectious Aspects of Asthma in Children" Fundamentals of Modern Allergy : 498 - 502, McGraw-Hill Book Comp., Inc. N.Y. (1960)

7. Diefenbach, H. und Winter, H.: "Klinische Komplikationen der Virusgrippe 1957 im Vergleich zu der Influenza-Epidemie vorhergehender Jahre" - Medizinische (Stuttgart), 35 : 1271 - 1273 (1958)

8. Dintenfass, A.: "Allergische Faktoren bei Infektionen der Atmungsorgane" - Ärztl. Wschr., 11 : 214 - 219 (1961)

9. Dohnicht, A.: "Zur Grippe-Epidemie 1957" Zschr. inn. Med. (Leipzig), 13 : 909-911 (1958)

10. Donald, R.H.O.: "Some Clinical Considerations of the Upper Respiratory Tract in Bronchial Asthma" Internat. Arch. Allergy, 14 : 8 - 17 (1959)

11. Dungern, Frh. v.: Kongreßbericht des Vereins Freiburger Ärzte - Münch. med. Wschr. 32 : 1039-1041 (1898)

12. Fagerberg, E.: "Studies in Bronchial Asthma" - Acta allerg. (K'hvn), 12 : 17 - 28 (1958)

13. Findeisen, W.: "Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung" - Pflügers Arch. Physiol. 236 : 367 - 379 (1935)

Frankland, A.W.: "Microbic Flora and Therapy with Bacterial Vaccines in Chronic Bronchitis with Secondary Asthma"
Fol. allerg., 3 : 200 - 205 (1961)

Grossman, R. und Prigal, S.J.: "Bronchitis, Emphysema and other Pulmonary Diseases in Relation to Asthma" - Fundamentals of Modern Allergy : 246 - 262, McGraw - Hill Book Comp. Inc. N.Y. (1960)

Grumbach A. und Kikuth, W.: "Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger"
Georg Thieme Verl. Stuttgart 1958

Guerrant, J.L.: "Asthma in Patients over Fifty"
S.Afr. Med. J., 51 : 57 - 61 (1958)

Hajós, K.: "Neuere Richtungen in der Therapie des Bronchialasthma"
Allergie und Asthma, 1 : 87 - 98 (1955)

Hajós, K.: "Das Bronchialasthma" in Rajka, E. "Allergie und allergische Erkrankungen"
Akadémiai Kiadó, Budapest 1959, Bd. II : 40-102

Hajós, M.: "Influenza Virus Sensitisation in Bronchial Asthma"
Acta allerg. (K°hvn), 16 : 347 - 363 (1961)

Herxheimer, H.: "Therapie des Asthma bronchiale"
Benno Schwabe & Co. Verl. Basel/Stuttgart 1956 2. deutsche Aufl.

Herxheimer, H. und Karge, G.: "Experimentelle Bronchitis und Sensibilisierung beim Meerschweinchen" - Acta allerg. (K°hvn), 12 : 253 - 256 (1958)

Heubner, W.: "Über die Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten"
Zschr. exper. Med., 10 : 269 - 332 (1920)

Hlavácek, V.: "Die bakterielle Allergie in der Entstehung des vasomotorischen Schnupfens und der Entzündungen der Nasennebenhöhlen"
Allergie und Asthma, 4 : 84 - 91 (1961)

Hofer, E.: "Bronchopulmonale Grippekomplikationen"
Ärztl. Forschg., 12 : 180 - 189 (1958)

Hollmann, W.: "Herdgeschehen und Allergie im Bereich der Respirationsorgane" - Med. Mschr. (Stuttgart), 10 : 641 - 647 (1956)

Ioannidis, A.H. und McMurdoch, C.J.: "Chloramphenicol in Treatment of Acute Respiratory Infection" - Brit. med. J., 1157 - 1160 (1957)

28. Kämmerer, H.: "Studien über die Antitrypsine des Serums" Dtsch. Arch. klin. Med., 103 : 341 - 386 (191

29. Kämmerer, H. und Aubry, L.: "Untersuchungen über die Beziehungen der Serumeiweißkörper zur Antitrypsinwirkung" Biochem. Zschr., 48 : 247 - 256 (1913)

30. Kämmerer, H. und Bruckmeier, W.: "Über eine kombinierte Antitrypsinmethode für die klinische Differentialdiagnose" Zschr. exper. Med., 108 : 551-566 (1941)

31. Kämmerer, H. und Michel, H.: "Allergische Diathese und allergische Erkrankungen" - J. F. Bergmann Verl. München 1956, 3. Aufl.

32. Kämmerer, H. und Mogulesko, J. L.: "Über die Antitrypsine des Serums gegen Pancreas-, Hefe- und Pyocyaneustrypsin" Zschr. Immunit. forsch. (Jena), 12: 16-28 (19

33. Kämmerer, H., Steinbacher, E. u. Neuner, Y.: "Versuch einer Diagnostik bakterieller Aller gisierung durch kombinierte Antitrypsinbestimmung gegen Bakterienproteasen". Ärztl. Forschg., 4 : 195-203 (1955) 5 : 239-247 (1955)

34. Knorre, G. v. : "Über die Verbreitung und Häufigkeit des Asthma bronchiale im Bezirk Magdeburg (Asthmakataster) - Allergie und Asthma, 4 : 188-203 (1961)

35. Kühne, O.: "Die antibiotische Behandlung chronisch-eitr ger bronchopulmonaler Infekte" - Dtsch. med Wschr., 41 : 1366 - 1370 (1950)

36. Leopold, P. G. : "Bemerkungen zur Virusgrippe in Leipzig" Zschr. inn. Med. (Leipzig), 14 : 1027 - 1037 (1959)

37. Letterer, E.: "Morphische Manifestationen allergisch-hyp ergischer Vorgänge im Verlauf von Infektion krankheiten" Allergie und Asthma, 4 : 62 - 70 (1961)

38. Meyer, K.: "Ist das Schütz'sche Gesetz der Pepsinverda ungültig?" - Berliner klin. Wschr., 32 : 1485 - 1487 (1908)

39. Meyer, K.: Über die Natur des Serumantitrypsins" Berliner klin. Wschr., 42 : 1890-1892 (1909)

40. Moeschlin, S.: "Pulmonale evtl. letale Komplikationen der asiatischen Grippe (Staphylococcus aureus) u ihre Behandlung" Schweiz. med. Wschr., 655-662 (1958)

41. Neuner, Y.: "Über die Spezifität der Antitrypsine gegen Pancreastrypsin und Bakterienfermente im menschlichen Blutserum" Inaug. Diss. 9.12.1959, München

42. Oldershausen, H.F. v und Marsch, W.: "Zum klinischen Bild der Grippe-Epidemie 1957/58, unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen am Respirationstrakt" Zschr. klin. Med., 156 : 169-198 (1959)

43. Orie, N.G.M. und Israels, A.A.: "The Role of Bacterial Infection in Bronchial Asthma" - Acta Allerg. (K'hvn), 3 : 73 - 75 (1953)

44. Payne, H.M. und Hackney jr., R.L.: "Studies of Chloramphenicol Acid Succinate (Sodium Salt)" - Antibiotics Annual : 821 - 826 (1957-1958), Medical Encyclopedia, Inc. N.Y. 1958

45. Prigal, S.J.: "The Interrelationsships of Allergy, Infection an the Psyche" - Fundamentals of Modern Allergy : 81 - 106, McGraw - Hill Book Comp. Inc. N.Y. (1960)

46. Rackemann, F.M.: "Others Factors Besides Allergy in Asthma" J.Amer. Med. Ass., 142 : 534-537 (1950)

47. Rackemann, F.M.: "Depletion in Asthma" - J.Allergy (S. Louis), 16 : 136 - 139 (1945)

48. Rackemann, F.M. und Edwards, M.C.: "Is Intrinsic Asthma a Reversible Disease?" J.Allergy (S. Louis) 29:528-534 (1958)

49. Rajka, E.: "Faktoren der Antigen- Antikörper-Reaktion" in "Allergie und allergische Erkrankungen" Akadémiai Kiadó Budapest, 1959, Bd.I : 61-178

50. Rosenow, G. und Färber, G.: "Über den Antitrypsingehalt des Blutserums bei Leukozytolyse durch Thorium X" Zschr. exper. Med., 3 : 377-384 (1914)

51. Schmidt, H.: "Fortschritte der Serologie" Verl. Dietrich Steinkopf Darmstadt 1955, 2. Aufl.

52. Schmidt, H.: "Die allergisierenden Faktoren bei bakteriellen Erkrankungen" Allergie und Asthma, 4 : 342-353 (1961)

53. Schuppli, R.: "Allergieprobleme des Asthma bronchiale" Internat. Arch. Allergy, 3 : 170-183 (1955)

54. Siegal, S., Goldman, J.L., Arnold, L.M. und Herschberger, C.: "Sinus Disease, Bacterial Allergy and Bronchial Asthma" - Arch. Int. Med. (Chicago), 97 : 431 - 441 (1956)

55. Steinbacher, E.: "Klinische Untersuchungen über Antitrypsine im menschlichen Blutserum" Inaug. Diss. München, 9.12.1952

56. Ufford, W.J.Qu.v. und Savelberg, P.J.: "Asiatic Influenza in Allergic Patients with Bronchial Asthma" Internat. Arch. Allergy, 15:189-192 (1959)

57. Volhard, F.: "Über eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung nebst Bemerkungen über die Tryptophan-Rektion und das Plastein bildende Ferment" - Münch. med. Wschr., 49 : 2129 - 2131 (1903)

58. Williams, D.A.: "Definition-Prevalence-Predisposing and Contributory Factors" Internat. Textbook of Allergy, 76-119, Munksgaard Copenhagen, Edited be J. M. Jamar 1959

59. Williams, D.A.; Lewis-Faning, E., Rees, L., Jacobs, J., Thomas, A., Jones, F.H. und Jones, R.A.F.: "Asessement of the Relative Importance of the Allergic Infective and Psychological Factors in Asthma" Acta allerg. (K'hvn), 12 : 376 - 395 (1958)

60. Wohlfeil, T.: "Bakterielle Fermente und ihre Beziehungen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf" Klin. Wschr., 40 : 1369 - 1373 (1937).

Herrn Priv. Doz. Oberarzt Dr. med. H. Michel gilt mein besonderer Dank für die Vergabe des Themas und die Unterstützung, durch die erst die Voraussetzung und Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit möglich wurde. Herzlich habe ich zu danken für jeden Rat, der mir stets in liebenswürdiger Weise gewährt wurde.

Beim Schreiben und Korrigieren der Arbeit hat mir meine liebe Frau in selbstloser Weise geholfen, was an dieser Stelle ebenfalls mit herzlichem Dank belohnt werden soll.

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1935 wurde ich, Rudolf Otto Arthur Günther, als Sohn des Bankkaufmanns Rudolf Günther und seiner Ehefrau Erna in Chemnitz geboren. Mein Vater wurde 1939 zum Wehrdienst eingezogen, geriet 1945 in sowjetische Gefangenschaft und verstarb 1947 im Kriegsgefangenlager. Meine Mutter und ich lebten bis 1945 in Chemnitz, wo ich seit 1942 die Volksschule besuchte. Wir verzogen 1945 nach Arnstadt in Thüringen, wo meine Mutter jetzt noch lebt. In Arnstadt beendete ich 1950 die Volksschule und besuchte anschließend die Oberschule, die ich 1954 mit bestandenem Abitur verlassen konnte. Da meine Bewerbungen zum Studium der Medizin von mehreren mitteldeutschen Universitäten abgelehnt wurden, arbeitete ich nach dem Abitur in einem Krankenhaus als Krankenpfleger. Nach Ablegung eines Anerkennungsabiturs in West-Berlin 1955 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. 1959 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und begann danach mit den klinischen Studien. 1960 habe ich mich verheiratet. 1962 konnte ich meine klinischen Studien mit gut bestandener ärztlicher Prüfung abschließen.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich 1964 die Bestallung als Arzt.